

Japanese Patent Application Laid-Open No. 56436/1975

(JP-50-56436A)

Claims

5           1. A process for producing an artificial biological  
tissue, which comprises irradiating an ionization radiation  
on a water solution containing a poly(vinyl alcohol) and  
at least one of an acidic polysaccharide and a modified  
product thereof to allow the poly(vinyl alcohol) to gelate  
10 and enclose the acidic polysaccharide and the modified  
product in the obtained gel.

          2. A process for an artificial biological tissue,  
which comprises molding a water solution containing a  
poly(vinyl alcohol) and at least one of an acidic  
15 polysaccharide and a modified product thereof into a  
predetermined shape, drying the molded product, and  
irradiating an ionization radiation on the molded product  
in a state in which the molded product absorbs water and  
swells to allow the poly(vinyl alcohol) to gelate and enclose  
20 the acidic polysaccharide and the modified product in the  
obtained gel.



特許願 (2) (特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

①9 日本国特許庁

公開特許公報

(2,000円)

昭和48年9月20日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

- 発明の名称 人工生体組織の製造方法  
特許請求の範囲に記載された発明の数 2
- 発明者 山内 愛造 (ほか1名)  
住所 神奈川県厚木市緑ヶ丘2丁目14番10号  
氏名 山内 愛造 (ほか1名)
- 特許出願人 住所 〒100 東京都千代田区霞が関1丁目3番1号  
氏名 (114) 工業技術院長 松本 敬信 (ほか1名)
- 指定代理人 〒221  
住所 神奈川県横浜市神奈川区沢渡4番地  
氏名 (0034) 工業技術院繊維高分子材料研究所長
- 添付書類の目録 鈴木 三 男
  - 明細書 1 通
  - 願書副本 1 通
  - 出願審査請求書 1 通
  - 代表者選定届 1 通



明 細 書

- 発明の名称 人工生体組織の製造方法
- 特許請求の範囲
  - ポリビニルアルコールと、酸性多糖類およびその変性体の1種もしくはそれ以上とから成る水溶液にイオン化放射線を照射してポリビニルアルコールをゲル化させ、上記酸性多糖類およびその変性体をゲル中に包含させることを特徴とする人工生体組織の製造方法。
  - ポリビニルアルコールと、酸性多糖類およびその変性体の1種もしくはそれ以上とから成る水溶液をいつたん所定の形状に成形乾燥後、この成形物を水に膨潤させた状態でイオン化放射線照射してポリビニルアルコールをゲル化させ、上記酸性多糖類およびその変性体をゲル中に包含させることを特徴とする人工生体組織の製造方法。
- 発明の詳細な説明  
本発明は生体組織に近似した人工生体組織の製造方法に関するものである。

- ①特開昭 50-56436
- ④3公開日 昭50.(1975) 5.17
- ②1特願昭 48-105498
- ②2出願日 昭48.(1973) 9.20
- 審査請求 有 (全4頁)

庁内整理番号 6829 54 6692 48  
7438 48 7253 45  
7107 47 7253 45

⑤2日本分類

2501C138  
2501E3  
94 H0  
263B13  
136 G22  
250A27

⑤1 Int.Cl<sup>2</sup>

C08L 29/04  
A61F 1/00  
C08J 3/28  
C08J 7/10 //  
C08F 116/06  
A61F 1/16  
(C08L 29/04  
C08L 5/00)

近年高分子材料の開発において生体機能材料が注目されている。生体機能材料という従来の高分子より高次の材料開発において、合成物のみで生体機能の一部を代替しようという考えと、生体自身を一部利用して合成物との組合せにより目的を達成しようとする考えの2つの接近方法がある。しかし純合成物による新素材開発はポリペプチドをはじめ多くの研究がなされているが実用化には今後さらに長期間にわたる開発研究が必要である。

本発明者らは生体機能材料として、人工生体組織を開発すべく、鋭意研究を重ねた結果、生体組織の骨格構造に当る部分をポリビニルアルコール架橋物の含水ゲルで代替し、それに生体構造要素である酸性多糖類もしくはその変性体を組合せることにより生体組織に一步近づいた人工生体組織が得られることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ポリビニルアルコールと、酸性多糖類およびその変性体の1種もしくはそれ以上とから成る水溶液をイオン化放射線照射し、

あるいはその水溶液をいつたん所定の形状に成形乾燥後、この成形物を水に膨潤させた状態でイオン化放射線を照射し、ポリビニルアルコールをゲル化させ、上記酸性多糖類およびその変性体をゲル中に包含させることを特徴とする人工生体組織の製造方法を提供するものである。

本発明においてポリビニルアルコール水溶液をイオン化放射線照射によりゲル化させることが必要である。このゲル化反応はたとえば市販の完全ケン化もしくは部分ケン化ポリビニルアルコールを水溶液あるいは膨潤状態のような水の共存下でイオン化放射線にさらすことにより達成され、架橋反応により含水ゲルが得られる。この際使用するポリビニルアルコールの重合度は特に制限はないが、平均重合度1000以上のものが好ましい。

また本発明において上記含水ゲル中に包含させるは、酸基が天然もしくは人工的に導入されている多糖類、例えば、酸性多糖類ともてはコンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸などの酸性ムコ多糖類、デキストラン硫酸のような酸性細菌性多糖類、寒天、カラゲナンなどのガラクトースを主成分とする酸性多糖類、

なうのが好ましい。また膨潤度にも特に制限はないが、水分が少量たとえば10%以下では架橋しにくい。膨潤度を一定に保つには一定濃度の塩水溶液たとえば硫酸ナトリウムや塩化ナトリウムの飽和溶液や適当な濃度の溶液に上記の乾燥した成形物たとえば乾燥フィルムを浸せきし、一定温度に保つことにより達成される。

また、水溶液から成形する際は、溶液を任意の形状の容器、たとえばアンプル、シャーレ、コンタクトレンズ型などに入れたまま架橋反応を起させて要求する形状のものを得ることができる。

しかし、いずれの場合もその酸性多糖類もしくはその変性体がイオン化放射線によるポリビニルアルコールの架橋反応を著るしく阻害しないことが必要である。

本発明において、イオン化放射線による架橋反応は、電子線加速器からの電子線のような粒子加速器からの粒子線もしくはコバルト60からのγ線のようなγ線を前記ポリビニルアルコールと酸性多糖類もしくはその変性体を含む水溶液あるい

ペクチンなどをあげることができ、その変性体としてはエステル化物など酸性多糖類の一部を変性したものをあげることができる。これらは通常水溶液であるため、ポリビニルアルコールと共存して、水溶液あるいは膨潤状態でポリビニルアルコールの架橋反応を起させることができる。

これら酸性多糖類またはその変性体の濃度は特に制限はなく、ポリビニルアルコールと共存下に溶解すればよいが、一般にはポリビニルアルコールの濃度と同等もしくはそれ以下、たとえばその20%位の範囲が適当である。

イオン化放射線照射による架橋反応は、ポリビニルアルコールと酸性多糖類もしくはその変性体を含む水溶液をいつたん所定の形状に成形乾燥し、すなわち水分を蒸発させてフィルム状などに成形し、次いでそれを水で膨潤させて得たものに起させるようにすることもできる。この場合、成形乾燥に際し、高温たとえば80℃以上の温度で乾燥させるとその後の膨潤が容易でなくなるので、乾燥は減圧下で室温から60℃位の比較的低温で行

は膨潤物に照射することによつて達成される。この場合酸素の存在しない状態で行なうことが好ましいが、必ずしも必要ではない。温度は特に制限はないが、通常室温が好適である。

本発明で架橋反応の際電子線による大線量照射のように反応時間が短かく発熱を伴うときは氷などで冷却しながら照射することが好ましい。照射処理により、試料に吸収される吸収線量は架橋反応が起り、架橋ゲルとしての形状を保つのに十分な量であればよく、通常1 Mrad 以上、特に4 Mrad ~ 10 Mrad の範囲が好ましい。

このようにして生成された人工生体組織は一般に透明なゲル状でポリビニルアルコールならび酸性多糖類などの存在により、水より高い屈折率を示し、眼透光体に類似した構造を有している。またいつたん乾燥後再度水を含ませると元の状態に復元し、その際の回復再現性が良くしかも寸法安定性が高い。さらに、この人工生体組織は生体内で特に強い拒絶反応を示すことなく、角膜と接触しても特に著しい障害がなく生体への安定度が高

く、特に酸性多糖類としてムコ多糖類、たとえばコンドロイチン硫酸ナトリウムを用いた場合には人体における角膜組成と近似するためすぐれた性質を示す。

本発明方法により得られた人工生体組織は人工角膜、人工水晶体、コンタクトレンズ、薬剤用担体などに有効に利用することができる。

次に、本発明を実施例および応用例により詳細に説明する。

#### 実施例 1

重合度 2000 の完全ケン化ポリビニルアルコール 7 g を三角フラスコにとり、蒸留水 91 g を加えかきまぜながら 80℃ に加熱してポリビニルアルコールを溶解し、50℃ に冷却後比粘度 0.57 のコンドロイチン硫酸ナトリウム 2 g を混合しかきまぜて溶解する。この溶液を静置し、脱泡後その 5 ml とし、アンプルに入れやゝ減圧下に溶封する。このアンプル入り試料を線量率  $1.25 \times 10^5$  rad/時間のコパルト 60 r 線管で照射し総線量  $2.39 \times 10^6$  rad で照射を止めて取り出す。ア

弾力ある良好なゲルを得た。平衡膨潤度 2875 % であつた。

#### 実施例 5

実施例 1 のコンドロイチン硫酸ナトリウムの代りに寒天、ペクチン、およびカラギナンをおのおの独立に用い、総線量  $3.91 \times 10^6$  rad の照射を行つたところ、良好な弾力性のあるゲルを得た。平衡膨潤度は 30℃ で寒天添加の場合 1009 %、ペクチンの場合 2233 %、カラギナンの場合 1885 % であつた。

#### 実施例 6

実施例 3 のデキストラン硫酸濃度 2 % と 4 % および 0.4 % にし、総線量 6.9 rad にする以外同様の操作を行つたところ弾力性ある良好なゲルを得た。平衡膨潤度はデキストラン硫酸濃度 4 % の時 4396 %、0.4 % の時 1076 % であつた。

#### 実施例 7

コンドロイチン硫酸ナトリウム 1 g と完全ケン化ポリビニルアルコール 2.227 g を含む水溶液から水を減圧下 50℃ で除去することによりフィ

特開 昭50-56436 (3)

ンブルを開封後ゲル化した試料を 30℃ 蒸留水中に投じ平衡膨潤にする。得られた試料は弾力がある架橋ゲルで平衡膨潤度 6550 % であつた。ここに膨潤度とは次式で示す値である。

$$\text{膨潤度} = \frac{\text{膨潤ゲルの重量}}{\text{ゲル中の固体重量}} \times 100$$

#### 実施例 2

総線量を 7.28 rad とすること以外実施例 1 と同様の操作を行い弾力あるゲルを得た。平衡膨潤度 2696 % であつた。

#### 実施例 3

コンドロイチン硫酸ナトリウムの代りに固有粘度 0.206、S 含量 8.7 % のデキストラン硫酸ナトリウムを用いること以外実施例 2 と同様の方法により弾力ある良好なゲルを得た。平衡膨潤度 3608 % であつた。

#### 実施例 4

完全ケン化ポリビニルアルコールの代りに部分ケン化ポリビニルアルコール (平均重合度 1700) を用いること以外実施例 2 と同様の操作を行ない

ルムを得、これを 30℃ で飽和食塩水中に 1 昼夜放置して膨潤させ、電子線加速器からの 8 MeV 電子線を  $1 \times 10^7$  rad 照射した。このフィルムを大量の蒸留水 (30℃) 中に浸せきし、食塩を除くとともに平衡膨潤に達させると、水に不溶の弾力あるフィルムが得られた。平衡膨潤度 485 % であつた。

#### 実施例 8

実施例 1 で作成した水溶液をアンプルの代りにシャーレに注ぎ込み、電子線加速器からの 8 MeV 電子線を  $6 \times 10^6$  rad 照射した。この際温度の上昇を防ぐためシャーレの周囲を氷で冷却した。生成したゲルはやゝひびが入つたが弾力ある良好なものが得られた。

#### 応用例 1

実施例 7 で得られたゲルを 8 mm 径のボラで円形に切り取り、はさみで角を除いた後、生理食塩水中に 20 分間煮沸し冷却後、家兎の右眼結膜のう内に挿入左眼を対照として、2 時間放置後ゲルを取出し眼粘膜刺激試験 DRAIZE 法に準拠して検

査したが異常が認められず、ゲルへの眼脂の付着も認められなかつた。

#### 応用例 2

実施例 8 で得られたゲルを日本薬局方輸液用プラスチック容器試験法の移植試験法に準拠してウサギ中に移植し、72 時間後肉眼検査を行い出血、被包形成のいづれも認められなかつた。

特許出願人 工業技術院長 松 本 敬 信  
外 1 名

指定代理人 工業技術院繊維高分子材料研究所長  
鈴 木 三 男

特開 昭50-56436 (4)

6. 前記以外の発明者、特許出願人

(1) 発 明 者

東京都町田市森野 1 丁目 4 番 7 2 2 号  
松 沢 康 夫

(2) 特許出願人

愛知県名古屋市南区西桜町 7 6 番地  
株式会社日本点眼薬研究所  
代表者 神 谷 ク キ